

Über virilisierende Eierstockstumoren

von

IRMGARD FUCKE

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. SCHWIEGK
und der II. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. R. FIKENTSCHER

ÜBER VIRILISIERENDE EIERSTOCKSTUMOREN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München



vorgelegt von
Irmgard F u c k e aus Leipzig

München 1959

5349/60

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. R. FIKENTSCHER

Correferent: Prof. Dr. H. SCHWIEGK

Dekan: Prof. Dr. H. SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung:

9. Feb. 1960

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
Einführung	1
Geschichtliches	
a) Arrhenoblastome	2
b) Ovarielle Hypernephroide	4
Altersverteilung	5
Das klinische Bild	
a) Symptome	5
b) Schwangerschaften	11
c) Klinisch-chemische Untersuchungen	13
Differentialdiagnose	17
Pathologie einschließlich Histologie	
a) Arrhenoblastome	18
b) Ovarielle Hypernephroide	20
Histogenese	22
Prognose	25
Therapie	27
Bericht über zwei Fälle	28
Zusammenfassung	39
Literaturverzeichnis	43



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555228_0051

EINFÜHRUNG

Die vermännlichenden Tumoren des Ovars schließen eine heterogene Gruppe von Neoplasmen ein mit ähnlichen klinischen und biologischen Eigenschaften, verschiedener Histologie und einander entgegengesetzter Nomenklatur und Histogenese. Sie lassen zwei Hauptgruppen unterscheiden: die Arrhenoblastome und die ovariellen Hypernephroide. Einige Autoren zählen noch eine weitere Gruppe dazu: die Leydigzell-Tumoren.

Alle diese Tumoren haben die Fähigkeit, Veränderungen der sekundären Geschlechtsmerkmale hervorzurufen. Das Arrhenoblastom ist ein ziemlich seltenes Ovarial-Neoplasma, von dem bis 1953 in der Literatur 158 Fälle beschrieben wurden. Noch seltener - 46 Fälle wurden bisher veröffentlicht - werden hypernephroide Tumoren des Ovars beobachtet. Von den Leydigzell-Tumoren wurden bisher sechs Fälle berichtet.

Das Arrhenoblastom gehört nach der Einteilung von PFANNENSTIEL zu den bösartigen, primären, epithelialen Geschwülsten des Ovars. Das ovarielle Hypernephroid ist ein primärer Ovarial-Tumor, der einen der Nebennierenrinde ähnlichen Bau zeigt und das klinische Bild einer Nebennierenrinden-Überfunktion hervorruft.

Die vorliegende Arbeit soll die wichtigsten Ergebnisse der neueren Literatur über Klinik und Pathologie der vermännlichenden Ovarial-Tumoren zusammenfassen. Weiter wird über zwei in der I. Medizinischen Klinik der Universität München beobachtete und in der II. Universitäts-Frauenklinik operierte Fälle, ein Arrhenoblastom und ein ovarielles Hypernephroid, berichtet.

GESCHICHTLICHES

a) Arrhenoblastome

1900 berichtet DAVIS in USA über eine Patientin, die er 1895 im Episcopal Hospital in Philadelphia operierte. Seine Patientin entwickelte im Alter von 26 Jahren eine tiefe Stimme, Hirsutismus und Amenorrhoe. Ein multiloculäres cystisches Gewächs des Ovars wurde entfernt, und vier Jahre später kam es zum Rezidiv in der Bauchwandnarbe und im Peritoneum. Die Krankenhausaufzeichnungen über diesen Fall sind jedoch verloren. L. PICK verdanken wir die erste Beschreibung des Arrhenoblastoms 1905 in Deutschland. Sein Tumor war gut differenziert und von ihm als "Adenoma tubulare testiculare" bezeichnet wegen der Ähnlichkeit mit der männlichen Gonade. PICK hielt den Tumor für eine adenomatöse Wucherung des Hodenanteils bei einem Hermaphroditus verus. SCHICKELE berichtet 1907 über einen ähnlichen Ovarial-Tumor. BELL beschreibt 1915 den ersten Fall in England. Dieser Tumor enthielt interstitielle Zellen. MOOTS berichtet 1921 über einen Fall in den USA, diesem folgte 1933 ein Bericht von TAYLOR, WOLFERMANN und KROCK. H. O. NEUMANN bezeichnete 1927 eine weitere Beobachtung als Adenoma tubulare testiculare ovotestis wegen der reichlich vorhandenen lipoidhaltigen Zwischenzellen, die er als echte Leydig'sche Zwischenzellen ansah. Heute ist das regelmäßige Vorkommen von zwischenzellähnlichen Elementen am normalen Ovar sichergestellt (H. HÄRB).

ROBERT MEYER demonstriert 1931 die virilisierende Wirkung dieser Tumoren und prägt den Ausdruck "Arrhenoblastom". Er unterscheidet drei Tumor-Typen:

1. Gut differenzierte tubuläre Adenome. Nach seiner histologischen Einteilung entspricht PICK's Tumor der Gruppe I, er zeigt einen dem männlichen Testis sehr ähnlichen Bau.
2. Der intermediäre Typ umfaßt Tumoren mit atypisch tubulären Elementen und soliden Formen.
3. Undifferenzierte Tumoren von vorherrschend solidem sarkomatösen Bau.

1937 berichtet SZATHMARY über die erste Prüfung männlicher Hormone bei einer Patientin mit Arrhenoblastom. HITZANIDES aus Athen veröffentlicht in Frankreich den ersten griechischen Fall. ESCOBAR PIRES beschreibt 1938 einen Fall in Süd-Amerika. BALDWIN und GAFFORD sichteteten 32 aus der Literatur gesammelte Fälle von Arrhenoblastom und fügten 1936 einen neuen hinzu. KROCK und WOLFERMANN faßten 70 Fälle von Arrhenoblastom zusammen, die bis 1941 berichtet worden waren. IVERSON zählt 1947 neunzig berichtete Fälle und fügt drei eigene hinzu. Sie glaubt, daß 29 in der Literatur beschriebene Masculinovoblastome (-ovarielle Hypernephroide) als Arrhenoblastome anzusehen sind. JAVERT und FINN sammelten in einer vollständigen Literaturübersicht bis 1951 118 Fälle einschließlich fünf nicht berichteter Fälle (je einen von BOLTUCH, FALK und WEED und zwei von McINTYRE). Außerdem fügten sie drei eigene Fälle hinzu, so daß sich die Gesamtzahl bis 1949 auf 121 Fälle beläuft. Vier weitere in der Literatur berichtete Fälle und ein von BLEWETT veröffentlichter Fall brachte die Gesamtzahl bis 1951 auf 126 Fälle. Das ist nur eine annähernde Zahl, da einige Autoren über den gleichen Fall berichtet und andere ihren Fall nicht aufgezeichnet haben (BLEWETT).

PIERRE MATHET hat versucht, alle Beobachtungen vermännlichender Ovarial-Tumoren seit PICK bis 1953 zusammenzustellen: Er zählt 158 Arrhenoblastome und 46 vermännlichende Tumoren mit Lipoidzellen (= ovarielle Hypernephroide). Das sind insgesamt 204 Fälle, wobei die Arrhenoblastome viermal so zahlreich sind wie die anderen vermännlichenden Tumoren.

b) Ovarielle Hypernephroide

Zu dieser zweiten Gruppe der vermännlichenden Ovarialtumoren gehören die Geschwülste, die in der Literatur unter den verschiedensten Namen bekannt sind als Masculinovblastome, Luteome, Hypernephrome, Hypernephroide, "adrenal rest tumors", "adrenal like tumors" und als Zwischenzelltumoren. BARZILAI bezeichnet diese Gewächse als "vermännlichende Lipoidzell-Tumoren".

Der erste Fall von "Hypernephrom" oder "adrenal rest tumor" des Ovars wird 1908 von BOVIN aufgezeichnet. GLYNN stellt 1921 eine kritische Übersicht über die Lipoidzell-Tumoren, Luteome und Hypernephrome zusammen. Er nimmt einen Ursprung dieser primären Lipoidzell-Tumoren des Eierstockes aus dem Corpus luteum an. Noch mehr Verwirrung entstand durch den unklaren Gebrauch des Ausdrucks "Hypernephrom". Einige Autoren haben fälschlicherweise in diese Gruppe die metastatischen, nicht virilisierenden Tumoren des Ovars mit einbezogen. Ein Teil dieser Fälle kann, wie IVERSON und andere Autoren feststellen, heute nicht mehr als primäre hypernephroide Tumoren des Ovars klassifiziert werden. 1939 begrenzten ROTTINO und McGRATH die Gesamtzahl der vorher berichteten vermännlichenden Lipoidzell-Tumoren auf sieben Fälle. Für diese Gruppe von Tumoren prägten sie den Ausdruck "Masculinovblastom". KEPLER sammelt bis 1944 sechs weitere Fälle und fügt einen eigenen hinzu, womit sich die Gesamtzahl auf 14 Fälle erhöht. IVERSON zählt bis 1947 in der Literatur sieben weitere Fälle von Lipoidzell-Tumoren in Verbindung mit Vermännlichung. BLEWETT ermittelt in der Literatur noch weitere sechs derartige Fälle, so daß bis zum Jahre 1951 die Gesamtzahl auf 28 Fälle steigt. PIERRE MATHET et al. zählen bis 1953 in der Literatur 46 vermännlichende Tumoren mit Lipoidzellen.

ALTERSVERTEILUNG

Das Arrhenoma tubulare testiculare befällt meist jugendliche Frauen im Alter zwischen 20 und 30 Jahren. Ein Fall bei einer 86-jährigen Frau wurde 1949 von STERNBERG beobachtet. Über zwei Fälle in der Pubertät berichten C. Y. THOMAS 1952 bei einem 11 1/2-jährigen Mädchen und FLANNERY 1950 bei einem 13 1/2-jährigen Mädchen. Den jüngsten Fall sah LEVESQUE 1953 bei einem vierjährigen Mädchen.

Von den 204 von MATHET gesammelten vermännlichenden Ovarial-Tumoren waren 67 % vor dem 35. Lebensjahr, wobei die Arrhenoblastome sich bei jüngeren Kranken entwickelten als die lipoidzelligen Tumoren (= ovarielle Hypernephroide). Nur 25 % der Fälle traten nach der Menopause auf.

KLINIK

a) Symptome

Die vermännlichenden Tumoren des Ovars treten gewöhnlich bei jungen Frauen auf, am häufigsten sind die beiden Dekaden zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr befallen. Die klinischen Charakteristika dieser Geschwülste sind gut bekannt. Sie beruhen in erster Linie auf der Tatsache, daß diese Tumoren eine endokrine Funktion haben und somit neben den - meist geringen - lokalen Erscheinungen eines Ovarial-Tumors auch hormonale Fernsymptome hervorrufen. Diese reichen vom Schwächerwerden des weiblichen Geschlechtscharakters bis zum Auftreten männlicher Merkmale, von R. MEYER und G. A. WAGNER als Entweiblichung und Vermännlichung voneinander getrennt.

Zur ersten Gruppe gehören: schwächer werdende Menstruationsblutungen bis Amenorrhoe, Sterilität, Atrophie der Mammæ, Mastodynie, Verlust der weiblichen Körperformen durch Schwinden des subcutanen Fettpolsters.

Als Zeichen des Virilismus gelten: Hirsutismus an Gesicht und Körper, tiefere und rauhere Stimme, Hypertrophie der Clitoris, Akne, Ausbildung einer maskulinen Beckenform, Schrumpfung von Labia maiora und Uterus.

Kurz nach dem Aufhören der Menstruationsblutungen beginnen die Brüste zu atrophieren. Diesem folgt gewöhnlich das Auftreten einer stärkeren Behaarung an Gesicht und Körper, Tiefer- und Rauherwerden der Stimme und eine Hypertrophie der Clitoris.

Die gut differenzierten tubulären testikulären Adenome verursachen selten Vermännlichungserscheinungen, obwohl einige Patientinnen mit tubulärem testikulären Adenom mit entsprechenden Symptomen beschrieben worden sind. Tubuläre testikuläre Adenome können auch bei Frauen mit nur rudimentären Genitalorganen auftreten, wie von einigen Untersuchern berichtet wird (JAVERT und FINN). Die meisten Frauen mit undifferenziertem und intermediären Typ des Arrhenoblastoms zeigen gewöhnlich Symptome der Vermännlichung. Ausnahmen davon treten jedoch auf. So gibt es keine absolute Korrelation zwischen dem histologischen Typ des Arrhenoblastoms und dem Fehlen oder Vorhandensein von Vermännlichungserscheinungen.

Amenorrhoe tritt gewöhnlich als erstes Krankheitssymptom auf und wird in fast allen Fällen beobachtet. Nach Entfernung des Tumors kehren die Menses gewöhnlich in ein bis zwei Monaten wieder. McLESTER, STRASSMANN, MEYER, BOLTUCH und JOHNSON sahen einige Fälle, wo das Auftreten einer Amenorrhoe beim Arrhenoblastom zur Vermutungsdiagnose Schwangerschaft führte. Desgleichen bestätigt SCHULTZE, daß durch den gleichzeitig wachsenden Tumor oft die Fehldiagnose einer Schwangerschaft gestellt wird. DUDMAN, J. NOVAK, GOLDBERG und MAXWELL und JAVERT und FINN beobachteten Frauen mit Arrhenoblastom, die niemals menstruiert hatten.

Ein wichtiges Symptom der Entweiblichung ist die Schrumpfung und Rückbildung der Brüste. Es ist gewöhnlich

vorhanden, ist jedoch nur verwertbar, wenn es höhere Grade erreicht und plötzlich und unvermittelt auftritt (SCHILLER).

Hirsutismus zeigt sich in dem Auftreten von grober Behaarung, die sich verteilt über Unter- und Oberschenkel, Unterarme, Brust, Kinn und Gesicht. Es kommt auch in der Genitalregion zum männlichen Behaarungstyp. Manche Patientinnen müssen sich täglich rasieren. Patientinnen, die keinen Hirsutismus zeigen, bieten gewöhnlich keine weiteren Vermännlichungserscheinungen, sondern nur Amenorrhoe. Hirsutismus ist also als der leichteste Grad der Vermännlichung anzusehen.

Ein charakteristisches Merkmal der Vermännlichung ist das Tieferwerden der Stimme. Die Stimmbänder zeigen bei Untersuchung Rötung und echte Hypertrophie (BLEWETT), manchmal finden sich jedoch keine Veränderungen. Bloßes Rauherwerden der Stimme rechtfertigt nach SCHILLER die Diagnose der Vermännlichung nicht; auch in der Pubertät und nach der Menopause ist eine Stimmveränderung nicht voll beweisend. Bestätigt wird das Tieferwerden der Stimme durch eine anatomische Vermännlichung des Kehlkopfes sowie durch stärkeres Vorspringen des Adamsapfels. Dieses Symptom gehört mit zu den auffallenden Veränderungen im weiblichen Habitus. Nach Entfernung des Tumors wird die Stimme wieder höher und auch die Stimmbänder verkleinern sich. In manchen Fällen zeigt sich kein Rückgang der Stimmveränderung.

Als sicherstes und eindeutigestes Merkmal der Vermännlichung ist die Hypertrophie der Clitoris zu werten. In der Mehrzahl der Fälle ist dieses Symptom vorhanden, wie von vielen Autoren berichtet wird. Die Clitoris kann zu einem penisartigen Organ anwachsen, die Berichte variieren zwischen 2 und 7 cm Länge, durchschnittlich etwa 3,5 cm. Diese Umwandlung der Clitoris ist durchaus spezifisch. Sie ist als Merkmal eines vermännlichenden Tumors um so beweisender, da sie nach der Entfernung des Tumors, besonders bei den jüngeren Frauen,

weitgehend rückbildungsfähig ist. Die Umwandlung der Clitoris kann jedoch in zahlreichen, sonst typischen und gut charakterisierten Fällen fehlen.

Männlicher Habitus und Muskelentwicklung, Fehlen der weiblichen Fettverteilung, Akne und Verdickung der Haut werden häufig festgestellt, sind jedoch nicht konstant. Tritt ein vermännlichender Ovarialtumor vor der Pubertät auf, so kann man eine sexuelle Frühreife beobachten mit Erscheinungen, die an einen Pseudohermaphroditismus masculinus erinnern. Wenige Fälle mit Pseudohermaphroditismus, Vaginalatresie und infantilem Uterus und Adnexen wurden beschrieben. Erhöhter Blutdruck, Oedem und Obesitas fehlen gewöhnlich. Es besteht beim Arrhenoblastom eher eine Neigung zu Gewichtsverlust, was manche Autoren als Zeichen der Malignität interpretieren. Gewichtszunahme von 10 kg berichten MARCHI und SMORLESI (1956) bei dem von ihnen beobachteten Fall. Das Blutbild ist gewöhnlich normal, abgesehen von einem Anstieg der Erythrocyten über 5 Mill. Der Gesamtcholesteringehalt des Blutes ist meist etwas gesteigert. Der Grundumsatz kann erhöht sein. Etwa ein Drittel der Patientinnen zeigen Schmerzen, Anschwellen des Abdomens und einen tastbaren Ovarial-Tumor.

Änderungen im psychischen Verhalten der befallenen Frauen sind keine konstanten Symptome. Eine Umkehr des Sexualtriebes wurde bisher in keinem Fall beobachtet (SCHILLER). Bei vielen Kranken kommt es zum Schwächerwerden der Libido, eventuell sogar zum vollkommenen Erlöschen - nach SCHILLERs Meinung wahrscheinlich als Folge der Depression. BICKEL und BENNETT u. a. beobachteten sogar in einigen Fällen Stärkerwerden des Triebes in weiblicher Richtung.

Ovarielle Hypernephroide rufen gewöhnlich dieselben Erscheinungen der Entweiblichung beziehungsweise Vermännlichung hervor wie die Arrhenoblastome. In manchen Fällen lassen sich außerdem noch einige an einen Morbus Cushing erinnernde Symptome beobachten, wie

Hypertension, Polycythaemie und Obesitas. Häufig findet sich bei diesen Patientinnen eine Neigung zum Diabetes mit einer verminderten Glucose-Toleranz, wie beispielsweise HALLETT und HOLLER bei einer 48-jährigen Patientin beobachteten. Nach ihren Ermittlungen tritt dieses Symptom in 45 % der Fälle auf. Nach DUBRAUSZKY bedarf es noch der Klärung, inwieweit diese Erscheinungen mit der Geschwulst in Zusammenhang stehen.

Die Meinungen über das Auftreten der letztgenannten Symptome gehen jedoch auseinander. Manche Autoren sehen Stoffwechselstörungen wie Veränderungen im Kohlehydratstoffwechsel und Hypertension relativ selten beim ovariellen Hypernephroid, bejahen jedoch diese Erscheinungen beim Arrhenoblastom.

BLEWETT vergleicht in einer Tabelle die verschiedenen Zeichen und Symptome der Vermännlichung, die bei den Arrhenoblastomen und den hypernephroiden Tumoren des Ovars auftreten.

	Arrhenoblastom (% der Fälle)	ovar.Hypernephroid (% der Fälle)
Amenorrhoe	100	95
Hirsutismus	85	100
Stimmveränderungen	62	90
Atrophie der Brüste	70	50
Hypertrophie d.Clitoris	70	72

Vergleich der Virilisierungssymptome von
Arrhenoblastom und hypernephroidem Tumor
des Ovars (nach BLEWETT)

ARENAS, SAMMARTINO und ARISTIDES ermitteln für die bei Arrhenoblastomen auftretenden Symptome folgende Pro-

zentzahlen, die sich etwa mit den von BLEWETT angeführten decken.

Arrhenoblastom (% der Fälle)	
Amenorrhoe	in fast 100
Haarentwicklung	80
tiefe Stimme	72
Atrophie der Mammae	70
Hypertrophie d.Clitoris	72

Virilisierungssymptome bei Arrhenoblastom
(nach ARENAS, SAMMARTINO und ARISTIDES)

Die Erscheinungen der Vermännlichung bilden sich nach Entfernung des Tumors gewöhnlich wieder zurück, jedoch nicht gleichmäßig und auch nicht gleichzeitig. Als erstes Zeichen der Wiederverweiblichung treten - meist einen Monat post operationem - die Menses wieder auf. Die meisten Angaben liegen zwischen 28 und 32 Tagen nach Entfernung des Tumors. Diesem folgt im Laufe einiger Monate das Wachstum der Mammae und das Wiedererlangen des weiblichen Habitus. Langsamer zurück gehen die Vermännlichungserscheinungen. Die Behaarung geht im allgemeinen ziemlich deutlich, wenn auch langsam im Laufe von mehreren Monaten bis zu zwei Jahren zurück. Dagegen kann eine Stimmveränderung und eine stark vergrößerte Clitoris noch nach Entfernung des Tumors weiter bestehen bleiben (DUBRAUSZKY). Parallel mit der physischen Rückentwicklung geht die psychische, "die Kranke findet ihre Weiblichkeit wieder" (BROCQ, ROUVILLOIS und MATHET). Ebenso werden die Ketosteroid-Werte in Menge und Zusammensetzung wieder normal. SCHILLER erklärt die geringe Rückbildungsfähigkeit der tiefer gewordenen Stimme mit dem zu männlichen Dimensionen angewachsenen Kehlkopf, der nur lang-

sam eine Wiederverweiblichung zuläßt.

Obwohl die Patientinnen nach der Entfernung des Tumors schwanger werden können, kann eine erneute Amenorrhoe das erste Zeichen eines Rezidivs sein.

b) Schwangerschaften

Eine Schwangerschaft kann vorkommen vor dem Auftreten, gleichzeitig und nach der Beseitigung eines vermännlichenden Ovarial-Tumors, ohne Rücksicht auf Vermännlichung, sofern Uterus und das gegenseitige Ovar und die Tube normal sind (JAVERT und FINN). JAVERT kam bei seiner Zusammenstellung von Schwangerschaft in Verbindung mit Arrhenoblastom zu folgendem Schluß:

1. Das gleichzeitige Auftreten von Schwangerschaft und Arrhenoblastom ist außerordentlich selten wegen der bestehenden Amenorrhoe und damit verbundenen relativen Sterilität. Bis 1951 wurden nur fünf derartige Fälle in der Literatur berichtet. MATHET zählt bis 1954 nur sieben Schwangerschaften, die gleichzeitig mit einem masculinisierenden Ovarialtumor auftraten. Dabei gab es vier normale Kinder, ein Mädchen mit Vermännlichung, ein pseudohermaphrodites Mädchen und eine Frühgeburt. In zwei von sieben Fällen handelte es sich bei den Frauen um ein atypisches, undifferenziertes Arrhenoblastom; beide Fälle verliefen tödlich.
2. Vor dem Auftreten eines Tumors wurden bei 38 Patientinnen 100 Schwangerschaften berichtet, da die Möglichkeiten der Schwangerschaft vor der Entwicklung eines vermännlichenden Ovarialtumors die gleichen sind wie bei normalen Frauen, sofern keine kongenitalen Mißbildungen oder pathologischen Veränderungen des Genitale bestehen. MATHET findet bei 200 Beobachtungen 16 Kranke mit

150 Schwangerschaften, ehe sich der Tumor manifestierte.

3. Nach der Entfernung eines virilisierenden Ovarial-Tumors wurden bei 25 Patientinnen 30 Schwangerschaften beobachtet.

MATHET zählt bis 1954 39 Kranke, bei denen nach Entfernung des Tumors 47 Schwangerschaften auftraten. Das Auftreten von Schwangerschaften nach der Entfernung eines Arrhenoblastoms oder hypernephroiden Tumors des Ovars zeigt scheinbar die gleiche Häufigkeit wie bei Frauen mit einer einseitigen Oophorektomie.

Es besteht also eine gewisse Fruchtbarkeit nach der Entfernung eines Tumors. Dieser Tatsache sollte man bei der Behandlung Rechnung tragen. Sie rechtfertigt eine konservative Operation, wenn die Kranke noch im geschlechtsreifen Alter steht, sofern der Tumor nicht offensichtlich maligne ist.

Bei sechs von 51 Patientinnen, die niemals schwanger waren, fanden sich gleichzeitig kongenitale Anomalien der Genitalorgane, die eine Konzeption unmöglich machten (JAVERT).

Über erbliche Beziehungen der Tumoren lassen sich in der Literatur nur wenig Angaben finden. NOVAK berichtet über eine Patientin, bei deren Mutter 8 Jahre vor Geburt der Patientin ein Arrhenoblastom entfernt wurde.

Zwei weibliche Feten, die während der Entwicklung eines Arrhenoblastoms geboren wurden, zeigten eine merkliche Verlängerung der Clitoris, der eine ohne sonstige Genitalanomalien, der zweite mit einem Pseudohermaphroditismus.

Die Entwicklung eines Arrhenoblastoms bei zwei Schwestern wurde von JAVERT und FINN beobachtet.

c) Klinisch-chemische Untersuchungen

Das Studium der vermännlichenden Ovarial-Tumoren blieb lange Zeit rein klinisch und anatomisch-pathologisch. Neue Möglichkeiten der Diagnose erschlossen sich mit der Entdeckung der Sexualhormone und der Ausscheidung ihrer Metaboliten im Urin.

DUBRAUSZKY führt folgende Tatsachen als Beweis an, daß Arrhenoblastome und hypernephroide Tumoren des Ovars männliche Hormone zu produzieren vermögen: Nach Entfernung des Tumors bildet sich die Vermännlichung bald wieder zurück. Bei einem Rezidiv kehren die Symptome wieder. Die männlichen Prägnanzstoffe lassen sich im Urin nachweisen. Sie gehen nach Entfernung des Tumors zurück und treten bei einem erneuten Rezidiv wieder auf. Auch das Gewebe eines Arrhenoblastoms mit Vermännlichung enthält männliche Hormonstoffe.

Die Sexualhormone sind vorwiegend Steroide, ein Teil davon wird als 17-Ketosteroide ausgeschieden. Chemisch wird diese Gruppe durch eine Keto-Gruppe an C-17 gekennzeichnet. Ihre Bildung erfolgt in den Gonaden, in der Nebennierenrinde und vermutlich auch in der Placenta. Bei der Frau werden androgene Wirkstoffe in der Nebennierenrinde gebildet. Beim Mann erfolgt die Produktion nur zu zwei Drittel in der Nebennierenrinde, der Rest wird im Hoden gebildet.

Der größte Teil dieser sezernierten Hormone unterliegt im Organismus strukturellen Umwandlungen, die ihre biologische Wirksamkeit beeinflussen. Eine nicht unbeträchtliche Menge entzieht sich dem Nachweis mit den heute üblichen Untersuchungsmethoden. Es ist daher nicht immer möglich, die Ursprungsstätte der im Harn auftretenden Steroidmetaboliten zu klären, zumal bei den Analysen meist mehrere Derivate zusammen in einer Gruppe erfaßt werden und bei der chemischen Aufarbeitung zahlreiche Artefakte entstehen können (HAMMERSTEIN).

Am meisten verbreitet ist die Bestimmung der C-17-Ketosteroide. Man teilt sie in β -Steroide, die als ausschließlichen Ursprung die Nebennierenrinde haben und mit Digitonin eine unlösliche Verbindung bilden, und in α -Ketosteroide, die einen doppelten Ursprung haben, und zwar testikulär und corticoid, und die durch Digitonin nicht ausgefällt werden.

Von der großen Zahl der neutralen C-17-Ketosteroide werden nach HAMMERSTEIN nur sechs regelmäßig im Harn angetroffen:

α -Fraktion 80 - 95 %: Androsteron, Ätiocholanolon, 11-Ketoätiocholanolon, 11-Hydroxyandrosteron.

β -Fraktion: 5 - 20 %: Isoandrosteron, Dehydroisoandrosteron.

Ihre Bestimmung erfolgt gewöhnlich nach der Methode von ZIMMERMANN; jedoch existieren zahlreiche Modifikationen, die vor allem im ausländischen Schrifttum angewandt werden.

Die Bestimmung der C-17-Ketosteroide erlaubt also gewisse Rückschlüsse auf die Höhe der Androgenproduktion, jedoch nicht auf ihre Bildungsstätte (HAMMERSTEIN). Die Ausscheidung der C-17-Ketosteroide spiegelt annähernd den Funktionszustand der Nebennierenrinde wider. Die Höhe der C-17-Ketosteroid-Ausscheidung ist abhängig von Alter, Geschlecht und Reaktionszustand des Organismus. Der Normalbereich der C-17-Ketosteroide variiert je nach der angewandten Methode. Die physiologische Schwankungsbreite ist verhältnismäßig groß. Die Werte liegen beim Mann um zirka ein Drittel höher als bei der Frau; HAMMERSTEIN gibt als obere Grenze der Norm bis 25 mg/die an. ZIMMERMANN ermittelte Durchschnittswerte von 10 - 12 mg/die bei Frauen und ebenfalls 30 - 40 % höhere Werte bei Männern, die im Mittelwert 15 - 20 mg/die betragen. Er erklärt die etwas abweichenden Angaben bei den einzelnen Autoren durch

die verschiedenen angewandten Methoden. Die relativen Abweichungen sind jedoch die gleichen. Auch bei demselben Menschen schwanken die Ausscheidungswerte innerhalb einiger Tage oft erheblich. Bei Frauen liegt die Ausscheidung nach der Pubertät etwa bei 11 mg/die. Die Beziehungen zwischen Zyklus der Frau und C-17-Ketosteroid-Ausscheidung sind nicht sehr ausgeprägt. Die höchste Ausscheidung erfolgt zur Zeit der Ovulation, die geringste während der Menstrualblutung. KOETS stellte fest, daß diese Schwankungen bei Frauen mit Hirsutismus ausgeprägter sind. Im Klimakterium soll es nach HAMBLEN zu einer vorübergehenden Erhöhung der C-17-Ketosteroide kommen, so als ob durch den Ausfall der Ovarien eine Enthemmung der Hypophyse mit ihren corticotropen Hormonen erfolgt. Eine isolierte Vermehrung der α -Ketosteroide bei der Frau läßt daran denken, daß diese verstärkte Hormonsekretion von einem Tumorgewebe herrühren kann, das dieselben endokrinen Eigenschaften hat wie das Testikel. Die Trennung von α - und β -Ketosteroiden erlaubt bei Zeichen der Vermännlichung eine Entscheidung, ob die Produktionsstätte adrenal oder in den Gonaden zu suchen ist.

MATHET et al. fanden im ganzen 33 Angaben von Ketosteroiden bei Frauen mit vermännlichenden Ovarial-Tumoren. In 21 Fällen (davon 10 Arrhenoblastome und 11 Lipoidzell-Tumoren) lagen die Werte unter dem Normalem; das sind ungefähr $\frac{2}{3}$ der von ihnen gesichteten Fälle. Ein charakteristisches Chromatogramm der C-17-Ketosteroide ergab sich bei neun Beobachtungen: Es zeigte eine Vermehrung der α -Ketosteroide mit Erhöhung der Fraktionen von Androsteron und Ätiocholanolon. Die höchsten Ketosteroidwerte fanden MATHET et al. im allgemeinen bei den Lipoidzell-Tumoren.

SMILEY, BEER und TANDATNICK ermittelten bei den bisher berichteten Fällen von Arrhenoblastom gewöhnlich normale Ketosteroidwerte. JONES und EVERETT beobachteten erhöhte Ketosteroidwerte bei einer Patientin

mit intermediärem Typ. Bei den beiden von MEIGS berichteten Fällen waren die Ketosteroidwerte bis 35 mg/die erhöht, bei dem von SMILEY et al. veröffentlichten Fall erreichte die Ausscheidung 64 mg/die und war 1 1/2 Monat post operationem mit 11,2 mg/die wieder normal. Über eine Erhöhung der C-17-Ketosteroid-Ausscheidung auf 33,8 mg berichten REMOUCHAMP und GHIJSBRECHT; auch bei dem von PEDERSEN und HAMBURGER beobachteten Fall war die Ausscheidung mit 21,5 mg vermehrt. FORGEAU, KERNEIS und COUTANT sahen bei ihrer Patientin ein starkes Ansteigen der C-17-Ketosteroide, die nach der Operation schnell abfielen. OBRECHT und BRANDENBURG fanden die Ketosteroide erniedrigt.

Bei entsprechenden aktiven Tumoren findet sich eine Erhöhung der androgenen Stoffe. Daneben kommt es nach BLEWETT zum Absinken von Oestrogenen und Gonadotropinen. Nach der Operation tritt allmählich wieder ein Rückgang der C-17-Ketosteroid-Ausscheidung ein, und im Verlaufe von einigen Wochen werden die Normalwerte wieder erreicht, sofern nicht ein Tumor-Rezidiv auftritt.

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Da die klinischen Symptome der vermännlichenden Eierstockstumoren recht eindrucksvoll sind, wird die Diagnose meist frühzeitig gestellt. Auch Erkrankungen von Nebenniere und Hypophyse können das Bild des Virilismus hervorrufen, eine Abgrenzung gegenüber diesen virilisierenden Nebennierengeschwülsten und dem adreno-genitalen Syndrom ist daher notwendig. Differentialdiagnostisch wäre noch das SEIN-LEVENTHAL-Syndrom und das MORGAGNI-Syndrom oder eine Ovarial-Agenesie (TURNER-Syndrom) auszuschließen. In allen Fällen kann die C-17-Ketosteroid-Ausscheidung erhöht sein. Die höchsten Werte erreicht sie bei hormonproduzierenden Geschwülsten der Nebenniere. Eine hohe Ausscheidung, die durch Cortison-Injektion nicht herabgesetzt werden kann, spricht für einen Nebennierentumor. Im Gegensatz dazu fällt beim adreno-genitalen Syndrom die C-17-Ketosteroid-Ausscheidung schnell ab, da die ACTH-Bildung im Hypophysenvorderlappen gehemmt wird. Für polycystische Veränderungen der Ovarien ist der hohe Pregnandiolwert im Urin charakteristisch, beim TURNER-Syndrom findet man einen hohen Spiegel des follikelstimulierenden Hypophysenvorderlappen-Hormons. Nebennierenrinden-Geschwülste lassen sich oft nach retroperitonealer Luftfüllung röntgenologisch nachweisen. Die Ovarialgeschwülste dagegen sind meist palpabel. Die C-17-Ketosteroid-Ausscheidung ist hier nicht so extrem hoch wie bei den Nebennierenrinden-Tumoren, sie wird durch ACTH nicht beeinflusst. Bei den ovariellen Hypernephroiden zeigt sich meist eine deutliche Erhöhung der β -Fraktion (= Dehydroepiandrosteron), auch findet sich zuweilen eine Vermehrung der Corticoide.

PATHOLOGIE

a) Arrhenoblastome

Dieser seltene Tumor kommt unter den vermännlichenden Geschwülsten des Eierstockes am häufigsten vor, nach Angaben MATHET's etwa viermal so oft wie der hypernephroide Tumor des Ovars. Er ist gewöhnlich einseitig und ist etwas häufiger auf der rechten Seite anzutreffen. Nach Feststellungen von CURTIS, NEUMANN, KNY, ESCOBAR PIRES, ANTUNES und BRUNO sind annähernd 5 % doppelseitig. GNASSI berichtet über vier multizentrische primäre Bildungen von weniger als 1 cm Durchmesser in einem Ovar. Das Arrhenoblastom ist ein solider Ovarial-Tumor, der stark an ein Fibrom oder Fibroadenom erinnert. Seine Größe ist sehr unterschiedlich, im allgemeinen ist er nur mäßig groß, in einigen Fällen zeigt er eine Größe bis zu 27 cm im Durchmesser. Seine Oberfläche ist glatt und von grau-gelber Farbe; die Schnittfläche ist grau mit einer oft gelblichen Tönung. Er ist teilweise von einer bindegewebigen Kapsel umschlossen, die häufig Septen in die Tiefe des Tumorgewebes entsendet, wodurch kleinere und größere Lobuli entstehen können, was DOCKERTY zu einem Vergleich mit cirrhotischer Leber veranlaßt. Die Konsistenz ist gewöhnlich solide, cystische Degenerationen sind jedoch häufig, mit oft ziemlich großen cystischen Hohlräumen in den größeren Tumoren. Zahlreiche Nekrosen und hämorrhagische Durchsetzung des Geschwulstgewebes lassen sich nachweisen. Zeichen der Malignität, wie lokale Infiltration und Metastasen finden sich in zirka 22 % der Tumoren. Eine Ausbreitung dieser Geschwülste durch Infiltration oder Dissemination in die Peritonealhöhle oder auf lymphogenem oder hämatogenen Wege kommt vor. Komplikationen, wie Verwachsungen, Ascites, Stieldrehung, Vereiterung und Ruptur lassen sich nur selten feststellen.

Die mikroskopische Diagnose der Arrhenoblastome ist nicht immer leicht. Der Tumor stellt wahrscheinlich verschiedene Grade der Ähnlichkeit zum Hodengewebe dar. Die von R. MEYER getroffene Einteilung dieser Tumoren wird auch heute noch von den meisten Autoren anerkannt. Er teilt die histologisch einander sehr unähnlichen Neubildungen von den ausgereiften, homologen, tubulären Gewächsen bis zu ganz atypischen, soliden Tumoren und cystischen Bildungen in drei Gruppen:

1. Gut differenzierte Form der tubulären, testikulären Adenome PICK's, in welcher runde oder ovale Tubuli oder Drüsen ein reifes tubuläres Adenom andeuten. Diese Nachahmung der Tubuli seminiferi kann hierbei vollkommen sein und rete-ähnliche Bildungen können vorliegen. Diese Gruppe zeigt nur in den wenigsten Fällen eine deutliche Vermännlichung.
2. Eine intermediäre Gruppe mit dem histologischen Bild der "teils tubulären, teils diffusen atypischen Wucherung". Diese zeigt nur unvollkommene Bildung tubulärer Formationen, zickzackförmige Zellreihen mit Kernen, die im rechten Winkel zur langen Achse der Zellreihen stehen, sarkomähnliche Formationen und interstitielle Zellen mit charakteristischem lipoidhaltigen Plasma, die den Leydig'schen Zellen entsprechen. Wie einige Autoren vermuten, ist das Vorhandensein dieser Zwischenzellen für die endokrine Funktion des Geschwulstgewebes bestimmend.
3. Ein undifferenzierter Typ, der sarkomatös anmutet, mit ganz fehlenden oder nur angedeuteten strangähnlichen oder tubulären Bildungen; Epithelproliferation solider Stränge, die diffuses Wachstum zeigt und sarkomähnlichen Bau annehmen kann, steht hier im Vordergrund. Die histologische Ähnlichkeit zwischen den Arrhenoblastomen und

Granulosazellgewächsen wird hier deutlich, beide lassen sich leicht miteinander verwechseln.

Drei Typen von Zellen sind noch besonders hervorzuheben: würfelförmige oder Zylinderzellen in den Tubuli oder Drüsen, spindelförmige oder Epitheloid-Zellen in den mehr sarkomatösen Formationen und große polygonale Zellen mit runden zentralen Kernen und reichlich Protoplasma, die interstitielle oder Leydig'sche Zellen darstellen. Von den letzteren wird vorausgesetzt, daß sie die Quelle der Androgensekretion sind. Die gut differenzierte Form ist gewöhnlich nicht funktionierend und benigne. Der Grad der Malignität steigt an mit dem Grad der Undifferenziertheit.

b) Ovarielle Hypernephroide

Die hypernephroiden Tumoren des Ovars sind äußerst selten. Bis auf einen Fall zeigen alle einen einseitigen Sitz. Es sind feste, kleine Tumoren von runder oder ovaler Form. Der größte Teil der Tumoren ist gewöhnlich im Eierstock eingeschlossen, manchmal ragt er etwas über die Oberfläche hervor, er ist aber immer mit einer dünnen Schicht von Ovarialgewebe bedeckt. Seine Größe schwankt von 2 bis 16 cm im Durchmesser, durchschnittlich beträgt sie 7 cm. Die Tumoren sind gewöhnlich gut abgekapselt mit höckeriger, selten nur glatter Oberfläche und zeigen eine orange-gelbe bis braune Farbe. Ihre Konsistenz ist mäßig fest. Meist ist die Geschwulst durch fibröse Septen, welche von der Kapsel ausgehen, in Lobuli unterteilt. Nekrosen, Hämorrhagien und cystische Veränderungen sind bei diesen Gewächsen häufig. Die orange-gelbliche Farbe auf der Schnittfläche ist bedingt durch den Gehalt an Lipoiden im Cytoplasma der großen polyedrischen Zellen.

Diese großen, polyedrischen, scharf abgegrenzten Zellen mit prominenten Kernen und reichlich feingranuliertem, vakuolären Cytoplasma zeigen histologisch eine unregelmäßige Anordnung. In anderen Bezirken können sie trabekulär in einem vascularisierten, zarten, fibrösen Stroma angeordnet sein. Weitere Bezirke können Nester oder synzytiale Gruppen von kleinen polygonalen Zellen mit einförmigen, runden Kernen und festem, granulären Cytoplasma enthalten, die peripheren Zellen der Nebennierenrinde darstellend. Gewöhnlich findet sich ein feines Reticulum aus sich verzweigenden Kapillaren. Sudan-III-Färbung zeigt den Gehalt der großen, polyedrischen Zellen an Lipoiden. Bei Ponceau-Ruchsin-Färbung stellen sich eosinophile Granula im Cytoplasma einiger Zellen dar, vermutlich androgene Funktion anzeigend. In den Tumorzellen läßt sich auch Glykogen mit der Best'schen Methode nachweisen.

Die histologische Anordnung des Tumorgewebes erinnert eher an das Bild der Nebennierenrinde als an einen Ovarial-Tumor. In manchen atypischen Fällen finden sich zum Teil drüsige, medulläre oder sarkomähnliche Formationen. Es besteht ausgesprochener Pleomorphismus, und in den malignen Tumoren zeigen sich zahlreiche Mitosefiguren. Die hypernephroiden Tumoren des Ovars zeigen in einigen Gebieten histologische Ähnlichkeit zu den luteinisierten Granulosa- oder Thekazellentumoren, die jedoch meist mit Verweiblichung der Trägerinnen einhergehen. Malignität dieser Tumoren wird nur selten beobachtet.

HISTOGENESE

Die Histogenese der vermännlichenden Tumoren des Eierstockes ist noch nicht endgültig geklärt. Hier stehen sich noch verschiedene Meinungen gegenüber. Die meisten Theorien über den Ursprung dieser Gewächse stützen sich auf eine morphologische Ähnlichkeit der Zellen und Gewebe. MATHET dagegen hält eine Identität der endokrinen Funktion für wichtiger.

Eine hermaphrodite Grundlage der Arrhenoblastome wird von L. PICK angenommen: Diese Tumoren gehen aus von embryonalen Epithelresten des Ovarhilus oder von drüsenähnlichen Bildungen, die vom Epithel aus in die Tiefe wachsen, oder von undifferenziert im Stroma liegenden, ursprünglich männlich gerichteten Zellen.

Entgegen dieser Theorie hält R. MEYER eine Keim-epithelgenese für unwahrscheinlich und vermutet eine Entwicklung aus der "Genitalrinne" des Embryo, aus in der Embryonalzeit abgeschnürten und liegengebliebenen Mesenchymzellen im Ovar, die infolge einer Fehlentwicklung männlich determiniert sind. Von der Mehrzahl der Autoren wird diese Hypothese bevorzugt, insbesondere für die typischen Arrhenoblastome.

Neben dieser embryonalen Theorie hat FISCHEL eine mesenchymatöse Theorie aufgestellt, die von MONTPELLIER aufgegriffen wurde: Mesenchymale, primitive, eingeschlossene Zellen, die ihr embryonales Potential aufrecht erhalten haben, bilden, wenn sie sich im männlichen Sinn entwickeln, das Arrhenoblastom mit interstitiellen Zellen, die in embryonalen Reihen oder Tubuli angeordnet sind, je nach dem Grad der Reife. Wenn diese Zellen sich in weiblicher Richtung entwickeln, bilden sie die Tumoren der Granulosa oder der Theka oder alle beide. Nach Auffassung FISCHEL's stammen also Zwischenzellen und Hodenkanälchen aus einer gemeinsamen Matrix, und zwar aus dem

Mesenchym der Gonadenanlage. Die verschiedenen Tumorstrukturen entsprechen demnach verschiedenen Differenzierungsrichtungen bzw. verschiedenen Reifestufen. Geht die Differenzierung in Richtung der Zwischenzellen, so entstehen die bindegewebs- oder zwischenzellartigen Bilder, geschieht die Differenzierung in Richtung der Hodenkanälchen, so entwickeln sich die trabekulären, tubulären und die glandulären Formationen, wobei die trabekulären die niedrigste und die glandulären die höchste Reifestufe darstellen.

Eine teratoide Genese wurde angenommen für gewisse Fälle von Arrhenoblastom, bei denen Knorpel, glatte Muskulatur und Flimmerepithel gefunden wurde (SPILLING, KROCK, GÖGL, GÖGL und LANG). Auch POPOFF hat einen teratomatösen Ursprung in Erwägung gezogen. Diese Ansicht wurde unterstützt von KANTER und KLAWANS, die ein Teratom in Verbindung mit Arrhenoblastom beschrieben. KROCK und WOLFERMANN vermuten, daß es sich um eine einfache embryonale Störung handeln könnte. BERGSTRAND zählt diese Tumoren zur Gruppe der Granulosazellgewächse. ANKER unterstützt die von GOLDSCHMID aufgestellte Theorie: Dieser nimmt an, daß im Laufe der Entwicklung des Genitalsystems eine Veränderung stattfindet, wenn die Gleichgewichtsbeziehung zwischen den geschlechtsbestimmenden Faktoren sich verschiebt. R. SCHRÖDER nimmt einen Ursprung dieser Tumoren in den Zellen der Markformationen des Eierstockes an.

Bei der Entstehung der hypernephroiden Tumoren des Ovars wird gewöhnlich ein Ursprung aus in der Embryonalzeit abgeschnürten und versprengten Nebennierenrinden-Keimen angenommen. Dieses versprengte Nebennierenrindengewebe ist als sogenannte Marchand'sche akzessorische Nebenniere in der Plica lata zu finden, ferner im Beckenbindegewebe, im Ligamentum ovarii proprium, im Hilus ovarii, im Uterus und im Ovar selbst. Derartige Knötchen sind bei Neugeborenen besonders häufig, bei

Erwachsenen wesentlich seltener anzutreffen. Die Tatsache, daß in höherem Alter Nebennierenreste im Ovar außerordentlich selten angetroffen werden, macht einen derartigen Ursprung der Tumoren fraglich.

BERGER nimmt mit seiner Theorie einen Ursprung aus sympathikotropen Zellen des Ovarhilus an. Eine teratoide Ableitung ist theoretisch möglich, wird aber kaum noch vertreten. GLYNN bezweifelt das Vorkommen hypernephroider Gewächse im Eierstock überhaupt, er leitet derartige Neubildungen von Luteinzellen ab und bezeichnet sie als Luteinzelltumoren oder Luteome. Die Annahme eines solchen luteinen Ursprungs wird jedoch von MILLER, MEYER, EREZ und YENEN und anderen Autoren abgelehnt, da das Corpus luteum nur relativ kurze Zeit bestehen bleibt und der Tumor experimentell durch große Progesterondosen nicht erzeugt werden kann. Eine weitere Theorie besagt, daß diese Tumoren ihren Ursprung in den luteinisierten Zellen der Theka haben bzw. in den Granulosaluteinzellen, mit besonderer Neigung zu Fett- und Lipoidspeicherung. Eine andere in Betracht zu ziehende Möglichkeit ist die Entstehung aus dem gleichen Grundgewebe, aus dem die Thekazelltumoren hervorgehen, wobei letztere aus einem weiter ausdifferenzierten Ausgangsmaterial sich ableiten. Nach Ansicht von TEILUM und IVERSON stellen hypernephroide Tumoren, Luteome und Masculinovoblastome nur Varianten des Arrhenoblastoms dar mit einem Überwiegen von lipoidhaltigen Elementen. SCHILLER erwog auch eine Ableitung von den Leydig'schen Zwischenzellen des Hodens, da derartige Zellen im Hilus ovarii zu finden sind. Diese Genese wurde jedoch von ihm wieder verworfen, da die gefundenen Geschwülste einen organoiden Aufbau zeigen und derartige Tumoren im Hoden bisher nicht gefunden werden konnten.

PROGNOSE

Die Frage, ob die vermännlichenden Tumoren des Ovars als maligne oder benigne anzusprechen sind, läßt sich nicht ohne weiteres entscheiden. Da diese Tumoren relativ selten vorkommen, werden die beobachteten Fälle meist schon frühzeitig veröffentlicht, der spätere Verlauf entzieht sich aber häufig der Beurteilung.

MATHET fand 1954 in seiner Zusammenstellung unter 158 Fällen von Tumoren vom Typ des Arrhenoblastoms 32 maligne Fälle, das sind 21 %. Von 46 Patientinnen sind fünf ihrem hypernephroiden Tumor des Ovars erlegen, d. h. ungefähr 10 % Sterblichkeit. Die Bösartigkeit wäre bei den Arrhenoblastomen also zweimal so häufig und würde unter fünf Kranken einen ergreifen. Mehr als zwei Drittel der bösartigen Arrhenoblastome waren vom atypisch-undifferenzierten Typ.

JAVERT ermittelte 1951 in seiner Literaturzusammenstellung 27 maligne Fälle von insgesamt 122 veröffentlichten Fällen, das ergibt Malignität in 22 %. BALDWIN und GAFFORD und IVERSON geben die Häufigkeit der Malignität dieser Tumoren mit 10 bis 14 % an, O'CONNOR und DIDDLE ermitteln 12,7 % Rezidive auf Grund von 110 berichteten Fällen. NOVAK schätzt nach seinen eigenen und Literaturfällen ein Malignitätsverhältnis von etwa 20 %.

Nach JAVERT und FINN wird die Frage nach der Malignität dieser Tumoren meist schon zum Zeitpunkt der Operation offenbar. Keine der Patientinnen mit malignem Tumor überlebte oder blieb ohne Rezidiv in der Folgezeit. In der Mehrzahl der Fälle erlaubt der histologische Befund jedoch nicht, sich über die Malignität anzusprechen (MATHET). Die einzelnen Tumortypen bergen beide Möglichkeiten in sich. So wurden Rezidi-

ve nach scheinbar benignen tubulären Adenomen berichtet, jedoch haben in jedem dieser Fälle spätere Sektionen den intermediären oder undifferenzierten Typ enthüllt. Tumoren vom Typ des PICK'schen tubulären testikulären Adenoms haben gewöhnlich einen benignen Verlauf. JAVERT's Umfrage ergab einen benignen Verlauf bei 37 Fällen.

In der Mehrzahl der beschriebenen Fälle von Arrhenoblastom mit malignem Verlauf trat der Tod wegen Rezidiv oder Metastasen fast immer 1 1/2 Jahr nach dem operativen Eingriff ein, bei einem Fall von MEYER bereits nach neun Monaten. Über einen besonders rapiden Verlauf berichtet MELONI (1955); bei seiner Patientin verlief die Entwicklung trotz zweimaliger Operation und Radium-Therapie in drei Monaten tödlich. Einen ebenso schnellen Verlauf beobachtete KLEINE (zit. nach MELONI) bei seiner Patientin, die 1 1/2 Monate nach der Operation verstarb. Einen weiteren Fall berichtet SCHULTZE (1952), dessen Patientin sechs Monate später einem Rezidiv auf der gleichen Seite mit ausgedehnten Metastasen erlag. Einen ähnlich schnellen Verlauf beschreiben HUGHESDON und FRASER (1954), deren Patientin sieben Monate post operationem an Metastasen in beiden Flanken, Bauchfell und Netz verstarb. HENDERSONS Patientin erlag innerhalb elf Monaten einem Rezidiv; bei der Schwester dieser Patientin trat nach vier Jahren ein Rezidiv auf der Gegenseite auf, das entfernt wurde; die Patientin war 1951, zum Zeitpunkt der Berichterstattung, gesund.

THERAPIE

Die Behandlung dieser Tumoren ist abhängig vom Alter der Patientinnen und von der Ausdehnung des Tumors. Die Größe des chirurgischen Eingriffes bildet das eigentliche therapeutische Problem. Hier stehen, wie MATHET aufzeigt, zwei Betrachtungsweisen in Widerspruch zueinander. Einmal handelt es sich häufig um Frauen, die wegen Sterilität und Kinderwunsch gekommen sind, im Gegensatz dazu steht die relative Häufigkeit von Rezidiven und eine Mortalität von zirka 20 %. MATHET schlägt deshalb Totalexstirpation mit Entfernung beider Adnexe vor, wenn es sich um Frauen handelt, die älter als 30 Jahre sind, wenn genitale Mißbildungen oder utero-ovarielle Affektionen (z. B. Fibrom) vorliegen, wenn die Tumoren beidseitig sind oder auf die Umgebung übergreifen; außerdem wenn die Verbindung eines Hydrothorax und eines Ascites vorliegt. Auch wenn der Tumor offensichtlich benigne erscheint, empfehlen JAVERT und FINN einen ausgedehnten Eingriff, wenn es sich um Frauen nach der Menopause handelt. Dagegen scheint die einfache Ovariectomie angezeigt bei Frauen unter 30 Jahren mit einseitigem, gut abgrenzbaren Tumor und geringen Zeichen von Vermännlichung.

Wenn die histologische Untersuchung ein schlecht differenziertes Tumorgewebe zeigt, empfehlen BICKEL und BENNETT noch die nachfolgende Entfernung der belassenen Beckenorgane. MELONI hält eine Resektion des Omentum maius und Belassen des Uterus für angezeigt, da mehr Rezidive im Omentum maius als im Uterus auftreten.

Über eine nachfolgende Strahlenbehandlung sind die Meinungen geteilt. Die meisten Autoren befürworten eine Röntgen-Bestrahlung bei älteren Frauen und wenn eine Schwangerschaft nicht mehr in Frage kommt.

BERICHT ÜBER ZWEI FÄLLE

In der I. Medizinischen Klinik der Universität München wurden zwei Fälle von vermännlichenden Ovarial-Tumoren beobachtet, über die im folgenden berichtet wird.

Fall I:

50-jähr. Patientin, verheiratet, 5 Kinder. Die Anamnese ergab, daß die Patientin normale Entwicklung durchgemacht hat; außer häufigen Tonsillitiden, einem Herpes zoster im Jahre 1922 und einer trockenen Pleuritis im Jahre 1936 war der Gesundheitszustand der Pat. bis vor kurzer Zeit unauffällig.

Die Menarche erfolgte mit 15 Jahren, 5 normale Geburten. Seit einem Jahr änderte sich die sonst regelmäßige Menstruation, sie wurde schwächer, und vor zirka vier Monaten stellte sich Amenorrhoe ein.

Zur gleichen Zeit, also vor einem Jahr, fiel der Pat. eine rasche Gewichtszunahme auf, außerdem hatte sie den Eindruck, als ob die Finger an Dicke und Länge zugenommen hätten. Besonders auffallend war die zunehmende Behaarung am ganzen Körper, besonders an den Extremitäten und an dem sonst bartlosen Gesicht. Der Bartwuchs war so stark, daß sich die Pat. täglich rasieren mußte. An der Haut fiel auf, daß diese aufgedunsen erschien und ein dunkler-rotes Kolorit zeigte. Die Fettzunahme beschränkte sich zunächst nur auf das Gesicht, auf den Nacken, auf die Schultern und Brustpartien, während Becken und Extremitäten unverändert blieben.

Neben diesen Veränderungen bekam die Pat. Beschwerden wie Kurzatmigkeit bei nur leichten Anstrengungen, am Abend Knöcheloedeme und eine bis dahin unbekannte Nykturie. Gleichzeitig hatten sich Durst- und Schwindelgefühl sowie Nachtschweiß und Vergeßlichkeit eingestellt.

Bei der klinischen Untersuchung fiel eine bemerkenswerte Adipositas des Gesichtes, des Nackens, des oberen Rumpfes und eine blau-rötliche Hautfarbe am gesamten Körper auf; letztere war im Gesicht besonders ausgeprägt. Im Bereich des Abdomen bestanden deutliche Striae. Am gesamten Körper war eine stärkere Hypertrichosis zu erkennen, die neben den Extremitäten in besonderem Maße Gesicht und Brust betroffen hatte. Die Stimme war auffällig rau und tief. Die Clitoris war in Bleistiftstärke entwickelt.

Die Blutdruckverhältnisse ergaben eine Hypertonie von 210/90 RR. Das Herz war quergelagert, deutlich aortenkonfiguriert und geringfügig nach links verbreitert.

Bei der anschließenden gynäkologischen Untersuchung wurde ein großer Tumor an den linken Adnexen festgestellt.

An den übrigen Organen konnte kein pathologischer Befund erhoben werden. Die Blutsenkung war normal, das Blutbild zeigte gleichfalls normale Werte. Die blutchemischen Untersuchungen waren unauffällig mit Ausnahme einer Verkürzung des Weltmann'schen Koagulationsbandes auf drei Röhrchen. Die Kontrolle des Blutzuckertagesprofiles ergab eine mäßige Hyperglykämie zwischen Werten von 100 und 180 mg%. Die Prüfung der Glucose-Toleranz nach Staub-Traugott erbrachte den Nachweis eines vorhandenen leichten Diabetes, während wiederholte Untersuchungen auf Harnzucker negativ ausfielen. Die Harnuntersuchungen waren sonst ohne jeglichen Befund. Im Ekg fand sich eine Myokardschädigung im Bereiche des linken Ventrikels. Die Röntgenuntersuchung ergab ein deutlich vergrößertes, linksbetontes Herz mit Zeichen einer leichten Lungenstauung. Das intravenöse Pyelogramm zeigte normale Verhältnisse. Die durchgeführte Herzfunktionsprüfung nach Schellong war ebenfalls unauffällig. Der Grundumsatz war auf +32 % erhöht. Eine weitere Röntgenuntersuchung des Skelettes ergab keinen Anhalt für eine Osteoporose. Die

Sella-Spezialaufnahme zeigte keine pathologischen Verhältnisse, ebenso fand sich bei seitlicher Schädelaufnahme kein Anhalt für eine eventuelle Hyperostosis frontalis interna.

Das klinische Bild mit der geschilderten Symptomatik veranlaßte uns zur Diagnose eines ovariellen Hypernephroids, ohne daß wir hierzu eine Steroidanalyse im Harn verwendeten, die damals an unserer Klinik noch nicht durchführbar war. Wir verlegten daraufhin die Patientin mit der Diagnose "ovarielles Hypernephroid" am 26. 4. 1951 in die II. Frauenklinik der Universität München zur Entfernung des Tumors.

Der Nachweis der C-17-Ketosteroide im Harn wurde durch Herrn Prof. BAUER geführt. Die Ergebnisse sind einer Veröffentlichung dieser Untersuchungsbefunde in der Zeitschrift für die gesamte Experimentelle Medizin entnommen: Es fand sich eine extreme Erhöhung der C-17-Ketosteroide von 270 mg (normal 10 - 15 mg); dabei zeigte sich eine starke Erhöhung beider Fraktionen, vorwiegend der β -Fraktion = Dehydroepiandrosteron (=30 mg pro l). Außerdem wurden die Corticoide, die ausschließlich in der Nebennierenrinde gebildet werden können, bestimmt. Auch diese waren stark erhöht auf 6,8 mg (normal 0,6 mg).

Am 18. 5. 1951 wurde durch Herrn Prof. FIKENTSCHER die Laparotomie durchgeführt. Nach Aufzeichnungen im Krankenblatt der II. Universitäts-Frauenklinik fand sich bei Eröffnung der Bauchhöhle ein vergrößerter, glatter, gestauter Uterus in Anteflexion. Die rechten Adnexe waren o. B. Das linke Ovar war umgewandelt in einen gut frauenfaustgroßen, glatten Tumor, der am oberen Pol sehr deutliche Gefäßinjektion zeigt. Am unteren Pol, der bis in die Tiefe an der Hinterseite des Ligamentum latum herunterreicht, breite, relativ derbe Verwachsungen. Die linke Tube ist ausgezogen und läuft über den Tumor hinweg. Im Bereich des linken Ligamentum infundibulo-pelvicum ausgesprochen starke variköse Venengeflechte. Der Uterus wird in typischer Weise unter Mitnahme der beiden Adnexe hysterektomiert.

Histologischer Befund (Prof. SINGER):

Die Ovarialgeschwulst besteht aus soliden epithelialen Zellhaufen, Zellballen und Zellnestern oder auch entsprechend dem unterteilenden Stroma aus balkenförmigen Strängen und Zellsäulen. Die Einzelzelle ist relativ groß 30 - 35 μ , das Plasma oft bläschenförmig, und nicht selten finden sich feine Vacuolen oder auch kleine netzartige Auflockerungen oder total blasige Umwandlungen des Zellprotoplasmas. Die Kerne sind meist chromatinarm mit deutlichen Kernkörperchen und feinkörniger Chromatinsubstanz. Hin und wieder relativ große Kerne, fast riesenzellähnliche Gebilde, wobei die Chromatinstruktur locker oder auch dichter gefüllt, deutlich gefärbt erscheint. In den angestellten Fettfärbungen sind im Sudanpräparat nur ganz vereinzelt feine körnige Fettanlagerungen in dem Zellplasma zu erkennen, während im Scharlachrotpräparat bei einer diffusen braunroten Tönung des Plasmas in etwas reicherm Maße Fettstoffe in dem Zellplasma nachgewiesen werden können. Besonders sind solche in den großblasigen Zellen nachzuweisen. Mit der Darstellung von Neutralstoffen im Nilblausulfatpräparat wurden nur in ganz wenigen Zellen Einlagerungen solcher Neutralfette beobachtet, während überwiegend wohl Lipoidstoffe nach dieser histo-chemischen Differenzierung angenommen werden dürfen. Das Stroma der Geschwulst ist ziemlich reich an Kapillaren. Im Bereich breiterer Bindegewebssepten sind spärliche perivaskuläre Lymphzelleninfiltrate festzustellen. An zwei Stellen scheint die Geschwulst hämorrhagisch erweicht zu sein. In ihrem Gesamtaufbau erinnert diese Struktur des Tumors an die des hypernephroiden Gewebes und ich möchte annehmen, daß es sich in diesem Falle um ein Hypernephroid des Ovars handelt.

Nach Entfernung des Tumors wurden die C-17-Ketosteroide im Harn erneut bestimmt: Am 1. Tag post operationem wurden noch 74 mg/l ausgeschieden, schon zwei Tage post op. waren die Sterone nahezu zur Norm abgesunken.

Die nun folgenden Angaben über den postoperativen Verlauf wurden dem Krankenblatt der II. Universitäts-Frauenklinik entnommen:

Zu Beginn der Operation betrug der Blutdruck 150/90 RR, nach Exstirpation von Uterus und Adnexen 140/80. Danach erfolgte langsames Absinken bis auf 125/70, nach der Operation wieder langsames Ansteigen bis 135/90. In den folgenden Tagen trat eine hypostatische Pneumonie im rechten Unterfeld auf, die auf entsprechende Behandlung zurück ging. Die Temperatur sank auf Normalwerte ab, die Pulszahl blieb weiterhin hoch. Der Blutdruck, der vorübergehend auf 165/95 angestiegen war, fiel wieder auf 135/80 ab. Am 10. Tag post op. kam es erneut zum Anstieg von Puls und Temperatur und zu einem Galopprrhythmus des Herzens mit Druckgefühl auf der Brust. Prof. BINGOLD (I. Medizinische Klinik), der die Patientin als Konsiliarius untersuchte, stellte eine schwere Störung des allgemeinen hormonalen Gleichgewichts fest mit der Folge einer Regulationsstörung der Blutdruckverhältnisse. Nach reichlicher Gabe von Kreislaufmitteln und Strophantin-Euphyllin und dreistündlich Dilaudid trat vorübergehend eine deutliche Besserung auf. Am folgenden Tag (2. 6. 51) kam es wieder zu einer wesentlichen Verschlechterung mit Nasenflügelatmen, peripherem Kreislaufkollaps und zunehmend Absinken des Blutdrucks. Konsiliarius O.A. Dr. HILLER fand eine neuerliche Infiltration diesmal der linken Lunge bis zur Scapula, einen Galopprrhythmus des Herzens und erhebliche Kreislaufschwäche. Der Kreislauf wurde mit kleinen Bluttransfusionen und zweistündlich Kreislaufmitteln im Wechsel (Strychnin-Sympatol-Cardiazol) sowie 1/4 Stroph. behandelt. Nach weiterer Bluttransfusion um 17 Uhr kam es wieder zu einer Besserung des Zustands und Aufleben der Patientin und um 18.30 Uhr wieder zum Absinken des Blutdrucks auf 90/60, einer Tachykardie von 120/min. und zunehmendem Druck auf der Brust. Gegen 21 Uhr wurde der diensthabende Arzt gerufen. Die Patientin atmete sehr

rasch und schwer und hatte kalten Schweiß auf der Stirn bei völligem Darniederliegen des Kreislaufs. Kurz darauf erfolgte der Exitus letalis.

Fall II:

34-jähr. Patientin, verheiratet, 1 Kind. Außer Masern im Alter von 5 Jahren und einer Hautflechte mit 13 Jahren sind der Pat. keine Kinderkrankheiten erinnerlich. Mit 24 Jahren traten zweimal kurz nacheinander Mandelentzündungen auf, im gleichen Jahr erkrankte die Pat. auch an Mumps. Im Jahre 1946 (mit 28 Jahren) erlitt sie einen Bluterguß und Muskelriß, die mit Injektionen und Kurzwellen behandelt wurden. In diese Zeit fällt eine Frühgeburt im VII. Monat. 1947 wurde eine Spondylitis tuberculosa des 6. und 7. Brustwirbelkörpers festgestellt, und im November 1949 wurde eine operative Versteifung vorgenommen.

Seit ihrem 17. Lebensjahr bemerkte die Pat., daß die Menstruation nicht regelmäßig einsetzt, es traten Intervalle von 5 Wochen bis zu 10 Monaten auf. Mit 18 Jahren wurde eine Injektionsbehandlung durchgeführt, worauf die Menses zwar einsetzten, aber nie länger als einen Tag anhielten. Mit 21 Jahren trat infolge eines "seelischen Zusammenbruches" eine 10 Monate dauernde Amenorrhoe auf, die intensiv mit Injektionen behandelt wurde. Seit 4 Monaten bestand jetzt wiederum Amenorrhoe, die vorletzte Menstruation liegt weitere 4 Monate zurück.

Im Jahre 1947 während des Krankenhausaufenthaltes in der Orthopädischen Klinik bemerkte die Pat. plötzlich ein Gluckern teils im Unterbauch teils im Bereich des Colon descendens, manchmal auch in der ganzen linken Bauchseite. Diese Beschwerden traten anfänglich nur einige Tage auf, dann war wochenlang Ruhe, bis sie sich wiederholten. Als die Beschwerden heftiger wurden, führte man eine Curettage durch. Nach ihrer Entlassung aus

dem Krankenhaus wurden ein Jahr lang Gehübungen und Massagen durchgeführt. Während dieser Zeit wurden die Beschwerden immer stärker, und im März 1951 wurde im Kreiskrankenhaus Lauingen rechtsseitig ein faustgroßer Ovarialtumor festgestellt und eine Laparotomie durchgeführt. Ein Tumor in der beschriebenen Größe konnte nicht gefunden werden, dagegen fanden sich nach Angaben der Pat. linksseitig "traubenförmige kirschgroße Cysten", die z. T. geplatzt waren. (Der Operationsbericht fehlt.) Die Beschwerden wie Gluckern und Schmerzen im Unterbauch gingen jedoch nach der Operation nicht zurück, und bei einer neuerlichen Untersuchung wurde wiederum rechtsseitig ein faustgroßer Tumor festgestellt. Neben den Beschwerden im Unterleib bemerkte die Pat. das Auftreten einer männlichen Behaarung, die vor 4 Jahren langsam beginnend allmählich an Stärke zunahm und vorwiegend die Dorsalfläche beider Unterarme, die Unterschenkel und das Abdomen befiel. Auch in der Umgebung der Mamillen, an der Oberlippe und an beiden Kieferwinkeln zeigte sich stärkeres Haarwachstum.

Am 5. 11. 1952 wurde die Pat. zur Klärung der Diagnose in die I. Medizinische Klinik der Universität München aufgenommen.

Bei der klinischen Untersuchung fanden sich stark ausgebildete Capillae viriles, besonders an den Unterschenkeln und an der Dorsalfläche beider Unterarme. Die Schambehaarung reichte bogenförmig bis zum Nabel. Weiterhin fiel eine Hypertrichosis im Bereich der Oberlippe und an beiden Kieferwinkeln sowie an den Mamillen auf. Die Stimme imponierte als rauh und tief. Der Kehlkopf war leicht vergrößert und erschien viril. Die Zunge war im Sinne einer Lingua geographica verändert.

Das Herz war in seiner Größe gerade noch im Bereich der Norm und hatte liegende Form; der Blutdruck betrug 115/70 RR. Die Leber zeigte sich um einen Querfinger vergrößert und gering induriert und war bei tiefer

Inspiration etwas nach hinten gekippt. Das Abdomen war etwas vorgewölbt, mit starkem Meteorismus, besonders im Bereich des Colon transversum und descendens.

Bei der anschließenden gynäkologischen Untersuchung wurde rechtsseitig ein mandarinengroßer Ovarialtumor festgestellt. Die Clitoris war leicht vergrößert.

An den übrigen Organen fand sich kein krankhafter Befund. Die blutchemischen Untersuchungen verliefen normal. Das durchgeführte i.v.-Pyelogramm zeigte normale Verhältnisse, ebenso die Sella-Spezialaufnahmen. Der Histaminetest fiel negativ aus. Auch beim Thyroxin- und Hypophysinwasserversuch ergab sich kein pathologischer Befund. Der Augenhintergrund war normal. Auffällig war ein positiver Staub-Traugott-Effekt als Ausdruck eines geringgradigen latenten Diabetes.

Bei mehrmaliger Kontrolle waren die C-17-Ketosteroido konstant leicht vermehrt bis 23,40 mg/die. Die Menge der Gesamt-Corticoido war normal.

Auf Grund der vorliegenden Symptome: Virilismus (Hirsutismus, tiefe Stimme, leichte Vergrößerung von Kehlkopf und Clitoris), Ovarialtumor und Erhöhung der C-17-Ketosteroido bei normalen Gesamt-Corticoiden und normalem Blutdruck wurde klinisch ein Arrhenoblastom diagnostiziert. Daraufhin wurde die Pat. am 28. 11. 1952 in die II. Universitäts-Frauenklinik verlegt und am 29. 11. 1952 durch Herrn Prof. FIKENTSCHER operiert.

Nach dem Operationsbericht der II. Universitäts-Frauenklinik fand sich ein normal großer, glatter, ante-flektierter, gut beweglicher Uterus. Das rechte Ovar war in einen übermannsfaustgroßen cystischen Tumor umgewandelt. Das linke Ovar war gut pflaumengroß, seine Oberfläche leicht unregelmäßig, höckrig und von weißlicher Farbe. Die linke Tube war nicht auszumachen, die rechte Tube o. B. Das linke Ovar war am hinteren Blatt des Ligamentum latum und am Darm adhärent. Die Gefäße entlang des Ligamentum infundibulo-pelvicum waren als bleistift-

dicke stränge zu sehen - links stärker als rechts. Nach teils stumpfer teils scharfer Mobilisierung des linken Ovars und Vorluxieren der rechten Ovarialcyste wurden beide Ovarien und die rechte Tube abgetragen und der Fundus uteri mitgenommen. Nach Versorgung der Uteruswunde durch Einzelnähte und Unterbindung der Gefäß- und Adnexstümpfe erfolgte eine sorgfältige Peritonealisierung des Wundgebietes.

Histologischer Befund:

Die Schnitte zeigen Strukturen, die zum Teil denen des Thekazelltumors bzw. des Granulosazelltumors ähneln, die aber auch bei Arrhenoblastomen gefunden werden.

Der postoperative Verlauf war komplikationslos, unter Aquacillinschutz und Stützung des Kreislaufs verlief die Wundheilung glatt. Zur Kompensation der vom Tumor produzierten, jetzt plötzlich fehlenden androgenen Substanzen wurde vom 1. Tag post operationem an acht Tage lang Testosteron substituiert. Die Dosis wurde von 30 mg Anertan langsam ausschleichend reduziert. Außerdem erhielt die Pat. noch kleine Dosen Progynon.

Die Kontrolle der C-17-Ketosteroide im Harn ergab 14 Tage nach der Operation ein Absinken auf Werte von 9 - 10 mg tgl. und damit eine völlige Normalisierung.

Die Pat. wurde am 15. 12. 1952 für zwei Tage in die I. Medizinische Klinik zurück verlegt und dann nach Hause entlassen.

Am 17. 3. 1953 wurde die Pat. zur Nachuntersuchung erneut für fünf Tage stationär aufgenommen. Der Bartwuchs hatte sich schon deutlich zurückgebildet. Die Kontrolle des Kehlkopfes zeigte noch einen rein virilen Bau. Bei der gynäkologischen Untersuchung ergab sich ein normaler Tast- und Spiegelbefund; beide Adnexegebiete und Parametrien waren frei und die Clitoris war nicht mehr auffällig. Die Bestimmung der C-17-Ketosteroide im Harn zeigte mit 6,3 bzw. 8,2 mg/die völlig normale Werte,

auch die Corticoide waren mit 580 gamma im Bereich der Norm. Die Kontrolle des latenten Diabetes mittels gebahnter Traubenzuckerbelastung fiel völlig negativ aus. Zur weiteren ambulanten Behandlung wurden kleine Dosen Pro-gynon empfohlen.

Am 12. 10. 1953 stellte sich die Patientin nochmals vor. Der Bartwuchs im Gesicht war nach wie vor vorhanden, war jedoch wesentlich dünner und zarter geworden. Gynäkologisch fand sich keinerlei Anhalt für eine Rezidivbildung oder andere Tumorbildung. Der Uterusrestkörper war hypoplastisch, zwerghühnereigroß, die Parametrien waren im Spiegel o. B. Bei der Pat. waren zeitweise angedeutete leichte Blutungen aufgetreten.

Vom 16. 2. bis 20. 2. 1959, das sind sechs Jahre nach der Operation, wurde die Patientin in der I. Medizinischen Klinik nachuntersucht. Es bestand immer noch angedeuteter Hirsutismus mit leichtem Bartwuchs, auch an Armen und Beinen war die Behaarung etwas verstärkt, am Abdomen rautenförmig ansteigende Schambehaarung. Gynäkologisch zeigten sich äußeres und inneres Genitale o. B., es bestand keine Hyperplasie der Clitoris mehr. Der Kehlkopf war noch auffallend groß und breit, mit langen Stimmbändern, die Stimme war etwas tiefer als normal. Die C-17-Ketosteroide lagen mit 14,8 mg im Bereich der Norm. Unter ACTH stieg der Wert auf 17,3 mg an, um auf Hemmung mit Hydrocortison auf 4,1 mg abzusinken. Die 17-OH-Corticosteroide wurden in unveresterter Form mit 730 gamma ganz leicht erhöht ausgeschieden. Auf ACTH erfolgte ein Anstieg um fast das Doppelte, was gleichfalls der Norm entspricht. Seit Ende 1953 sind bei der Patientin keine Blutungen mehr aufgetreten.

Die Höhe der C-17-Ketosteroid-Ausscheidung vor und nach der Operation sei hier nochmals übersichtlich zusammengestellt:

Datum	C-17-Ketosteroide	Corticoide
1. 7. 52	15,60 mg/die	532 gamma 620 gamma
9. 11. 52	19,44 " "	
10. 11. 52	23,40 " "	
12. 11. 52	18,40 " "	
13. 11. 52	18,62 " "	
15. 11. 52	19,20 " "	
29. 11. 52	OPERATION	
10. 12. 52	9,54 mg/die	580 gamma
11. 12. 52	10,64 " "	
9. 1. 53	5,48 " "	
20. 3. 53	6,3 " "	
11. 4. 53	8,2 " "	
17. 2. 59	14,8 " "	730 gamma x)

x) freie 17-OH-Corticoide (nach Porter und Silber)

ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenfassend sei nochmals Folgendes herausgestellt:

Die vermännlichenden Ovarialtumoren treten vorwiegend bei jüngeren Frauen auf, bevorzugt ist das dritte Lebensjahrzehnt. Neben den Symptomen des Virilismus (Amenorrhoe, Hirsutismus, tiefe Stimme, Vergrößerung von Kehlkopf und Clitoris) wird die Diagnose meist durch einen tastbaren Ovarialtumor erleichtert. Bei entsprechenden aktiven Tumoren findet sich eine Erhöhung der Androgene neben einem Absinken von Oestrogenen und Gonadotropinen. Nach Entfernung der Tumoren bilden sich die Erscheinungen der Vermännlichung allmählich wieder zurück, die Ausscheidung der C-17-Ketosteroide erreicht wieder Normalwerte. Schwangerschaften wurden vor dem Auftreten, gleichzeitig und nach Entfernung eines vermännlichenden Ovarialtumors beobachtet.

Nach Angaben MATHET's findet man Arrhenblastome etwa viermal so häufig wie hypernephroide Tumoren des Ovars. Von den Arrhenoblastomen sind etwa 5 % doppelseitig. Bei einseitigem Sitz ist die rechte Seite bevorzugt.

Mit R. MEYER unterscheidet man histologisch drei Gruppen von Arrhenoblastomen:

1. gut differenzierte tubuläre testikuläre Adenome PICK's,
2. eine intermediäre Gruppe mit teils tubulären, teils diffusen atypischen Wucherungen,
3. ein undifferenzierter Typ von sarkomatös anmutendem Bau.

Der Grad der Malignität steigt an mit dem Grad der Undifferenziertheit.

Das histologische Bild der hypernephroiden Ovarial-Tumoren erinnert eher an den Bau der Nebennierenrinde als an einen Ovarial-Tumor. Große, polyedrische, scharf abgegrenzte Zellen mit prominenten Kernen in unregelmäßiger

oder trabekulärer Anordnung beherrschen das Bild; daneben Gruppen mit kleinen polygonalen Zellen. Malignität dieser Tumoren wird seltener beobachtet.

Über die Histogenese der vermännlichenden Ovarial-Tumoren bestehen noch verschiedene Theorien. Bevorzugt wird R. MEYER's Theorie der Entstehung von Arrhenoblastomen aus in der Embryonalzeit abgeschnürten und liegengeliebenen Mesenchymzellen im Ovar. Entstehung der hypernephroiden Tumoren wird zurückgeführt auf versprengte Nebennierenrindenkeime. Einige Autoren nehmen Ursprung aus sympathikotropen Zellen des Ovarhilus an.

Malignität der virilisierenden Eierstocksgeschwülste wurde bei den Arrhenoblastomen in 20 - 22 % der Fälle ermittelt, während bei den Hypernephroiden nur etwa 10 % Sterblichkeit auftrat. Mehr als zwei Drittel der bösartigen Arrhenoblastome waren vom atypisch-undifferenzierten Typ. Die tubulären, testikulären Adenome zeigen gewöhnlich benignen Verlauf.

Als Behandlung schlagen die meisten Autoren Total-exstirpation mit Entfernung beider Adnexe vor. Nur bei jungen Frauen mit gut abgrenzbarem Tumor und geringen Zeichen von Vermännlichung scheint einfache Ovariectomie angezeigt.

Weiterhin wurde über zwei Fälle von vermännlichenden Ovarial-Tumoren berichtet.

Fall I: 50-jähr. Pat. mit zunehmender Vermännlichung an Körper, Extremitäten und Gesicht, auffallender Adipositas des Gesichtes und oberen Rumpfes mit blau-roter Hautfarbe und Striae, Hypertonie von 210/90 RR. Die Stimme war rau und tief, die Clitoris in Bleistiftstärke entwickelt. Links fand sich ein großer Adnextumor. Die Glucose-Toleranz war erniedrigt. Mit der Diagnose "ovarielles Hypernephroid" wurde die Pat. in die II. Univ.-Frauenklinik verlegt, wo die Diagnose durch die Operation bestätigt wurde. Die C-17-Ketosteroide waren extrem erhöht auf 270 mg/die, ebenso die Corticoide auf 6,8 mg. Nach der

Operation kam es zu einer Fehlregulation des Blutdruckes verbunden mit einer schweren Störung des hormonalen Gleichgewichts, in deren Folge die Pat. bei einer noch hinzukommenden hypostatischen Pneumonie 15 Tage post operationem ad exitum kam.

Fall II: 34-jähr. Pat. mit ausgesprochen männlicher Behaarung, rauher, tiefer Stimme, leicht vergrößertem Kehlkopf und leicht vergrößerter Clitoris; mandarinengroßer Ovarialtumor rechts. Die C-17-Ketosteroide waren leicht vermehrt bis 23,40 mg/die, die Corticoide normal. Am 29. 11. 1952 wurde ein Arrhenoblastom entfernt. 10 Tage post op. waren die C-17-Ketosteroide wieder zur Norm abgefallen. Der Virilismus bildete sich langsam zurück. Bei einer Nachuntersuchung im Februar 1959 bestand noch angedeuteter Hirsutismus, Stimme etwas tiefer als normal. Die C-17-Ketosteroide waren normal, die freien 17-OH-Corticoide ganz leicht erhöht auf 730 gamma.

Abschließend sei es mir gestattet, Herrn Dr. med. M. SEIBOLD für die Überlassung des Themas und für seine wertvollen Hinweise meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. FIKENTSCHER für die Übernahme des Referates.

- Dubrausky V. 'Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn.
130, 38, 1948,
Archiv f. Gyn. München, 176, 726,
1949,
Dtsch. med. Wschr. 74, 856, 1949
- Dudman V.E. West. J. Surg. 47, 128, 1939
- Escobar Pires C. Rev. ginec. e d'obst. 1, 403,
1938 u. 1, 227. 1944
- Erez N. u. Yenen E. Gynaecologia (Basel). 133, 345,
1952
- Fischel A. Lehrbuch d. Entwicklungsgesch. d.
Menschen, Wien-Berlin 1929
- Flannery W.E. Am. J. obstetr. 60, 923, 1950
- Forgeau G., Kerneis u.
Coutant Pathol. (Paris), 23, 7, 1951
- Glynn E. Am. J. Obstetr. 28, 23, 1921
(zit. n. Blewett)
- Gnassi A.M. Am. J. obst. a. gynec. 31, 135, 1936
- Gögl H. Krebsarzt (Wien), 3, 182, 1948
- Goldberg u. Maxwell J. Clin. Endocrin. 8, 367, 1948
- Goldschmid R. zit. nach Anker
- Härb H. Frankf. Zeitschr. f. Pathol.
(München). 64:4, 1953
- Hallett J.J. u. Holler
J.W. New York State Journ. of Medicine,
53 : 18, 1953
- Hamblen J. Clin. Endocrinology, 2, 777, 1941
- Hammerstein J. u. Obrecht Ärztl. Wschr. 9, 1 - 26, 1954
- Hitzanidès Boll. Soc. gynec. et d'obst. 27,
33, 1938 (zit. n. Blewett)
- Iverson L. Surg. Gynec. a. Obst. 84, 213, 1947
- Javert C.T. u. Finn W.F. Cancer, 4 : 1, 60 1951

- Johnson C.G. Am. J. Obst. a.Gynec. 48,724,1944
- Jones G.S. u. Everett H.S. Am. J. Obst. a.Gynec. 52,614,1946
- Kanter A.E. u. Klawans A.H. Am. J. Cancer, 40, 474, 1940
- Kepler E.J. Am. J. Obst. 47, 43, 1944 (zit. n. Blewett)
- Kny W. Zeitschr. f. Gebh. u. Gyn. 121, 406, 1940
- Koets J. Clin. Endocrinol. 9, 795, 1949
- Krock u. Wolfermann Ann. Surg. 114 78, 1941
- Levesque J., Planson, Benoit H. Arch. Franç. de Pédiatrie (Paris), 11, (7), 742, 1954
- Mallory T.B. et al. New England J. Med. 224,694, 1941
- Marchi P., Smorlesi L. Arch. "De Vecchi" (Firenze), 24, 319, 1956
- McLester Arch. int. Med. 57, 773, 1936
- Meloni L. Rivista di ostetrica e ginecol. (Firenze), 10, 222, 1955
- Meyer R. Arch. Gynäk. 145, 2, 1931, Am. J. Obst. a. Gynec. 22, 697, 1931, Beitr. path. Anat. 1930, 84, 485, Virchows Arch. 275, 783, 1930
- Miller Handb. d. spez. pathol. Anatomie u. Histol. v. Henke-Lubarsch, Bd.VII/3, Berlin 1937
- Moots C.W. Am. J. Obst. a. Gynec. 1, 864, 1920-21, (zit. n. Blewett)
- Neumann H.O. Arch. Gynäk. 131, 477, 1927
- Novak E. Am. J. Obst. a.Gynec. 36,840,1938, J. Obst. a.Gyn. Brit. Emp. 55,725, 1948 u. Obst. a.Gynec.Philad.1,3, 1953

- O'Connor K.A. u.
Diddle A.W. West. J. Surg. 57, 235, 1949
- Pick L. Arch. f. Gyn. 76, 191, 1905
- Popoff Arch. Path. (Am.) 9, 31, 1930
- Rottino A. u. McGrath J.F. Arch. Int. Med. 63, 686, 1939
- Schickele Beitr. Gebh. 11, 263, 1907
- Schiller W. Arch. f. Gyn. 160, 344, 1936,
Am. J. Cancer. 35, 1, 1939
- Schröder R. Gynäkologie, Berlin 1948
- Schultze V.W. Zbl. f. Gyn. 74, 721, 1952
- Smiley J., Beer M.A. u.
Tandatnick W. Am. J. of Obstetr. a. Gynec. 65,
208, 1953
- Spilling Frankf. Z. Path. 52, 229, 1938
- Sternberg zit. n. Brocq, Rouvillois u. Mathet.
- Strassmann Arch. Gynäk. 137, 1070, 1929
- Szathmary Z. Arch. f. Gynäk. 157, 170, 1934
u. 164, 478, 1937
- Taylor, Wolfermann u.
Krock Surg. Gynec. a. Obst. 56, 1040,
1933
- Teilum G. Acta path. et microbiol. Scand. 27,
249, 1950 u. Acta obstetr. gyn.
scand. 31, 292. 1952
- Thomas C.Y., Fisher E.R., Annals of Surg., 135 : 4, 1952
- Turnbull R.B. a. Krieger
J.S.
- Wagner G.A. Zbl. Gynäk. 98, 1930
- Winter G.F. Arch. f. Gyn., München, 185, 60,
1954
- Zimmermann W. Dtsch. med. Wschr. 76, 1363, 1951,
Klin. Wschr. 29, 371, 1951

Lebenslauf

Am 13. April 1929 wurde ich als Tochter des Maschinentechnikers Willi Fücke und seiner Ehefrau Klara geb. Körnig in Leipzig geboren.

1935 trat ich in die Schule ein. Ich besuchte vier Jahre die Volksschule, vier Jahre die Mittelschule und vier Jahre die Oberschule. Nach Beendigung der Oberschule legte ich im Juli 1947 an der Humboldt-Schule zu Leipzig die Reifeprüfung ab.

1950 begann ich das Studium für Humanmedizin an der Universität München. 1953 legte ich an der Universität zu Münster die ärztliche Vorprüfung ab. Nach Fortsetzung des Medizinstudiums an der Universität München legte ich am 15. Dezember 1956 an der Ludwig-Maximilians-Universität das Medizinische Staatsexamen ab.

